Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. G.–A. von Harnack

EINFLUSS VON PHENTOLAMIN AUF DAS VERHALTEN DES NORADRENALINS UND DER ZYKLISCHEN NUKLEOTIDE BEIM ANSTRENGUNGSASTHMA IM KINDESALTER

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät in Düsseldorf

vorgelegt

von

HILMAR SCHACHSCHNEIDER
aus Düsseldorf

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0157

Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. G.–A. von Harnack

EINFLUSS VON PHENTOLAMIN AUF DAS VERHALTEN DES NORADRENALINS UND DER ZYKLISCHEN NUKLEOTIDE BEIM ANSTRENGUNGSASTHMA IM KINDESALTER

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät in Düsseldorf

vorgelegt

von

HILMAR SCHACHSCHNEIDER
aus Düsseldorf

1981

Die vorliegende Dissertationsschrift wurde angenommen und beurteilt von Herrn Prof. Dr. Stemmann als Referenten und dem Korreferenten Prof. Dr. Arnold , beide von der Universität Düsseldorf.

Die Genehmigung zum Druck der Dissertation wurde am 22. Juni 1981 vom Dekan der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf, Herrn Prof. Dr. Straßburg, erteilt.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhalt

1. Einleitung 1
1.1. Nachweismethoden für das Anstrehgungsasthma 5
1.2. Bedeutung des Anstrengungsasthmas 9
1.3.1. Mastzellfunktion und Mediatorfreisetzung 12
1.3.2. Nervus Vagus, Reflexbronchokonstriktion 15
1.3.3. Noradrenalin 18

2. Methoden 23

3. Ergebnisse 25

4. Diskussion 27

5. Zusammenfassung 30

6. Patientenschlüssel 31

7. Tabellen 32

8. Abbildungen 36

9. Literatur 41

1. E I N L E I T U N G

Anstrengungsasthma bei Kindern

Das Anstrengungsasthma ist definiert als ein Asthma, das im beschwerdefreien Intervall während oder häufiger noch nach einer körperlichen Belastung auftritt.

Zum Nachweis eines Anstrengungsasthmas eignen sich folgende Tests:

Submaximale Belastung durch Laufen zu ebener Erde oder auf einem Laufband sowie die Belastung auf einem Fahrradergometer. Dabei ist eine Belastung von mindestens 6 Minuten Dauer erforderlich.

Die Kriterien eines Anstrengungsasthmas sind funktionsanalytisch dann erfüllt, wenn die 1-Sekunden-Kapazität um mehr als 25 %, bezogen auf den Ruhewert, absinkt oder sich ein Labilitätsindex von über 30 % errechnen läßt. Bei Verwendung eines Ganzkörperpletysmographen wird ein Anstieg der Resistance von mehr als 4 cm H_2O /l /sec im Belastungstest bzw. eine Änderung der Resistance von über 6 cm H_2O /l / sec nach Belastung bzw. Bronchospasmolyse gefordert. Weiterhin ist bei Anwendung der Ganzkörperpletysmographie ein deutlicher Anstieg des thorakalen Gasvolumens (TGV) nach einer entsprechenden Belastung zu beobachten. Die eigentliche Ursache des Belastungsasthmas ist noch unklar. Es wird ein komplexes Geschehen angenommen, wie z.B. Vagusreflex, gestörtes Verhältnis von Alpha- zu Beta- Rezeptoren der Bronchialwand und Freisetzung humoraler Spasmogene.

Man kann davon ausgehen, daß ca. jedes zweite Kind,das in einer entsprechenden Spezialambulanz vorgestellt wird, an einem Anstrengungsasthma leidet.

Zudem hat die Mehrzahl der Kinder mit einem Belastungsasthma eine schwerere Form des Asthma bronchiale.

Therapeutisch versucht man, ein Auftreten des Anstrengungsasthmas durch Gabe eines Medikamentes vor der Belastung zu verhindern. Falls dies gelingt, was sich im Einzelfall experimentell leicht beweisen läßt, ist es möglich, bei regelmäßiger Einnahme dieses Medikamentes eine deutliche Besserung des Leidens vorherzusagen.

"Wenn der Atem beim Laufen, bei gymnastischen Übungen oder bei sonstiger Arbeit schwerer wird, nennt man dies Asthma."

Bei dieser Beobachtung, die von dem aus Kappadozien stammenden Arzt Aretaios (81 - 138 n. Chr.) gemacht wurde, könnte es sich um die erste Beschreibung eines Belastungsasthmas gehandelt haben.

Aretaios waren aber die Zusammenhänge zwischen körperlicher Belastung und dem Auftreten einer Bronchialkonstriktion bei Asthmatikern im symptomfreien Intervall nicht bekannt.

Erst sehr viel später, 1962, konnte von Jones, Buston und Wharton nachgewiesen werden, daß die b r o n c h i a l e R e a k t i o n d e s A s t h m a t i k e r s a b h ä n g i g i s t v o n d e r D a u e r d e r B e l a s t u n g :

Laufen von 1 bis 2 Minuten Dauer führt zu einem Anstieg der 1-Sekunden-Kapazität, längere Belastungen von 8 bis 12 Minuten haben dagegen einen Abfall der 1-Sekunden-Kapazität zur Folge. Die Dauer der Belastung, die verstreichen muß, ehe eine Bronchokonstriktion eintritt, ist individuell verschieden, sie beträgt für die Mehrzahl der Asthmatiker 6 Minuten (35).

Die bronchiale Reaktion ist außerdem abhängig von der S t ä r k e d e r B e l a s t u n g, was durch Laufbandversuche gezeigt werden konnte. Durch ein Steilerstellen des Bandes wurde mit zunehmender Belastung auch ein stärkerer Abfall der Peak-Flow-Meter-Werte hervorgerufen (35).

Ferner beeinflußt die **A r t d e r T ä t i g k e i t** die bronchiale Reaktion. Bei einer vergleichbar starken Belastung wird so z.B. durch Laufen im Freien oder auf einem Laufband ein tieferes Absinken des Peak-Flow-Meter-Wertes als durch Fahrradfahren bewirkt (1), Laufen wiederum übt einen stärkeren Reiz auf die Bronchien aus als Gehen (35).Schwimmen ist dagegen für einen Asthmatiker weniger belastend. Vergleichende Messungen der 1-Sekunden-Kapazität unter der Bedingung vergleichbar starker Belastungen durch die genannten drei Belastungsarten ergaben, daß ein Abfall der 1-Sekunden-Kapazität durch Laufen auf einem Band in 72,5 % , durch Fahrradfahren in 65 % und durch Schwimmen nur in 35 % ausgelöst werden.

1.1. Nachweismethoden

Um nun ein solches, von den vorgenannten Faktoren beeinflußtes Belastungsasthma nachweisen zu können, können folgende Tests angewendet werden:

1. Laufen zu ebener Erde

2. Laufen auf einem Laufband

3. Belastung mit Hilfe eines Fahrradergometers

Um mit Hilfe dieser Tests zu verläßlichen Ergebnissen zu gelangen, sind die folgenden Regeln einzuhalten:

Vor dem Test sollen mindestens 12 Stunden lang keine Medikamente eingenommen werden. Ebenso sind die Einnahme von koffeinhaltigem Eis oder Getränken, körperliche Belastung und Aufregung ein bis zwei Stunden vor dem Test zu vermeiden. Sollten die Probanden asthmatische Symptome aufweisen oder die relative 1-Sekundenkapazität weniger als 60 % betragen, so ist von einem Belastungstest abzuraten. Asthmatiker mit bereits chronisch irreversibler Obstruktion sollten nur in möglichst guter Verfassung belastet werden.

Ad 1:

Der Belastung vorausgehend wird die Lungenfunktion in Ruhe bestimmt. Daran schließt sich ein Dauerlauf zu ebener Erde über mindestens 6 Minuten an. Die Laufgeschwindigkeit ist dabei so zu dosieren, daß sich die Kinder zur Erzielung einer submaximalen Belastung anstrengen müssen. Ein Stehenbleiben während des Laufes ist nicht gestattet, wohingegen eine Senkung der Geschwindigkeit bei zu großer Anstrengung zuzulassen ist. Im Anschluß

an den Lauf wird die Lungenfunktion in Abständen von jeweils 1 bis 2 Minuten registriert. Hierzu kann die Bestimmung z.B. der 1-Sekundenkapazität, des Peak-Flow-Meter-Wertes oder der Resistance mit thorakalem Gasvolumen (TGV) dienen. Nach Normalisierung der Lungenfunktionswerte laufen die Kinder erneut 1 bis 2 Minuten. Danach inhalieren sie ein Bronchospasmolytikum. 30 Minuten später erfolgt eine abschließende Registrierung der Lungenfunktionswerte. Eine zeitliche Verkürzung des Tests bei gleich guter Aussagefähigkeit ist möglich, wenn die Inhalation des Bronchospasmolytikums bereits bei Besserung der Lungenfunktion erfolgt, was in der Regel etwa 10 Minuten nach Abschluß der Belastung der Fall ist.

Ad 2:

Sofern ein L a u f b a n d Verwendung findet, sollte die Bandgeschwindigkeit 8 km/h betragen bei einer Steigung des Bandes von 10 %. Im Unterschied zu dem unter 1. beschriebenen Verfahren wird in diesem Fall die Lungenfunktion auch während des Laufens auf dem Band bestimmt. Auf diese Weise ist es möglich, die in den ersten Minuten der Belastung auftretende Bronchodilatation meßtechnisch zu erfassen und mit Hilfe der gemessenen Werte den Labilitätsindex nach Jones zu errechnen (19).

Ad 3:

Bei Anwendung eines Fahrradergometers zur Arbeitsbelastung des Patienten wird die Stärke der Belastung so lange rasch gesteigert, bis eine Herzfrequenz von 180 Schlägen pro Minute erreicht ist. Diese soll über eine Dauer von 6 bis 8 Minuten fortbestehen (10).

Durch den Belastungstest ausgelöste k l i n i s c h e E r s c h e i n u n g e n treten vereinzelt schon unter der Belastung, in der überwiegenden Mehrzahl jedoch 2 bis

5 Minuten nach Beendigung der Belastung auf. Nur sehr selten sind Reaktionen nach einer Latenzzeit von 20 bis 30 Minuten zu beobachten. Die Beschwerden erscheinen in Form von Husten, Lungenüberblähung mit leisem Atemgeräusch oder als trockene Rasselgeräusche wie Giemen und Brummen. Ebenso können durch den Test eine mit heftiger Atemnot verbundene pfeifende Atmung, interkostale Einziehungen , Zyanose, Angst und Unruhe ausgelöst werden. Es ist daher in jedem Fall ein sympathikomimetisch wirkendes Bronchospasmolytikum in Form eines Dosieraerosols bereitzuhalten, um eine frühzeitige und rasche Unterbrechung der Bronchokonstriktion zu ermöglichen. Die Bewertung des Belastungstests erfolgt 1.) nach den oben dargestellten klinischen Symptomen. Diese stellen besonders dann das Hauptkriterium zur Auswertung des Tests dar, wenn die Untersuchung bei Kindern unter 5 Jahren vorgenommen wird, da bei diesen die Durchführung der Lungenfunktionstests nicht mit ausreichender Genauigkeit möglich ist.

Als weiteres Bewertungskriterium dient 2.) der Abfall des Atemstoßwertes bzw. der Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes. Für den Atemstoßtest ist ein Absinken der 1-Sekunden-Kapazität gegenüber dem Ruhewert um mindestens 25 % zu fordern, weil mit dem Auftreten der unter dem Begriff des Belastungsasthmas subsummierten Symptome erst unter dieser Bedingung sicher zu rechnen ist. Entsprechend ist bei Verwendung eines Ganzkörperpletysmographen ein Anstieg der Resistance nach Belastung um mindestens 4 cm H_2O /l /sec zugrundezulegen. Verbunden mit diesem Anstieg ist eine Vergrößerung des thorakalen Gasvolumens bei ganzkörperpletysmographischer Messung festzustellen. Eine weitere Möglichkeit zur Bewertung des Belastungstests ist durch die Bestimmung des Labilitätsindex gegeben. Dieser wird rechnerisch ermittelt,

indem man die Differenz aus dem höchsten und dem niedrigsten Atemstoßwert bildet. Die Differenz wird auf den jeweils altersentsprechenden Sollwert des Asthmatikers (JONES) oder auf den Ruhewert bei Versuchsbeginn bezogen und in Prozent als Labilitätsindex angegeben:

$$LI\ (\ \%\ ) = \frac{\text{tiefster Wert (Liter) - höchster Wert Liter}}{\text{altersentsprechender Sollwert Liter}}$$

bzw.

$$LI\ (\ \%\ ) = \frac{\text{tiefster Wert - höchster Wert Liter}}{\text{Ruhewert Liter}} \times 100$$

Mit Hilfe der vorhergehend erläuterten Belastungstests ist es zudem möglich, unterschiedliche Schweregrade des Asthma bronchiale im Kindesalter zu differenzieren. Es konnte gezeigt werden, daß die meisten Asthmatiker eine im Vergleich zu Gesunden gesteigerte Labilität des Bronchialsystems aufweisen. Dies gilt ebenso für die Angehörigen dieser Asthmatiker (21) , was auf eine erbliche Komponente hinweist. Eine klinische Bedeutung im Sinne eines Anstrengungsasthmas kommt dieser Labilität erst dann zu, wenn ein Labilitätsindex von mehr als 30 % erreicht wird. Dieser Wert kennzeichnet jedoch nicht eine feste Grenze zwischen hochlabilem und wenig labilem Bronchialsystem, sondern stellt nur eine empirisch ermittelte Größe dar.

1.2. Bedeutung des Anstrengungsasthmas

Die klinische Bedeutung des Anstrengungsasthmas ist im wesentlichen durch die Bronchokonstriktion gegeben, die im symptomfreien Intervall nach Belastung auftritt. Durch die Bronchokonstriktion bedingt kommt es zu einem verminderten alveolären Gasaustausch und somit zu einer Reduzierung der arteriellen Sauerstoffsättigung. Dies wiederum hat zur Folge, daß die betroffenen Kinder in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit erheblich eingeschränkt sind. Zudem sind sie durch die unter bzw. nach der Belastung auftretenden Symptome wie Husten, pfeifendes Atemgeräusch und Atembeschwerden gegenüber ihren Altersgenossen erheblich benachteiligt, im Wettstreit mit ihren Kameraden sind sie die ständigen Verlierer.

Insbesondere auch wegen der damit verbundenen schweren psychischen Folgen für die heranwachsenden Kinder, die durch das ständige Gefühl ihrer eigenen Unzulänglichkeit und der körperlichen Unterlegenheit gegenüber ihren Kameraden in ihrem Selbstwertgefühl stark beeinträchtigt sind, ist es notwendig, durch geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen möglichst frühzeitig einzugreifen. Eine gezielte Therapie führt dann in den meisten Fällen zu guten Langzeitresultaten. Auf der anderen Seite ist jedoch der Pathomechanismus des Anstrengungsasthmas bis heute noch nicht hinreichend geklärt, obwohl schon zahlreiche Versuche hierzu unternommen wurden.

Die Aufklärung der Pathogenese des Anstrengungsasthmas war bisher noch nicht möglich. Eine Klärung der pathophysiologischen Zusammenhänge des Belastungsasthmas wird überdies dadurch erschwert, daß es sich bei der Entstehung einer solchen Form des Asthmas offenbar um ein vielschichtiges Geschehen zu handeln scheint. Bisher war es noch nicht möglich, alle im Zusammenhang mit dem Anstrengungsasthma beobachteten Phänomene mit Hilfe einer einzigen der bisher diskutierten Theorien zu erklären.

Die hypothetischen Mechanismen, die bisher angeschuldigt wurden, sind auf die folgenden pathogenetischen Prinzipien zurückzuführen:

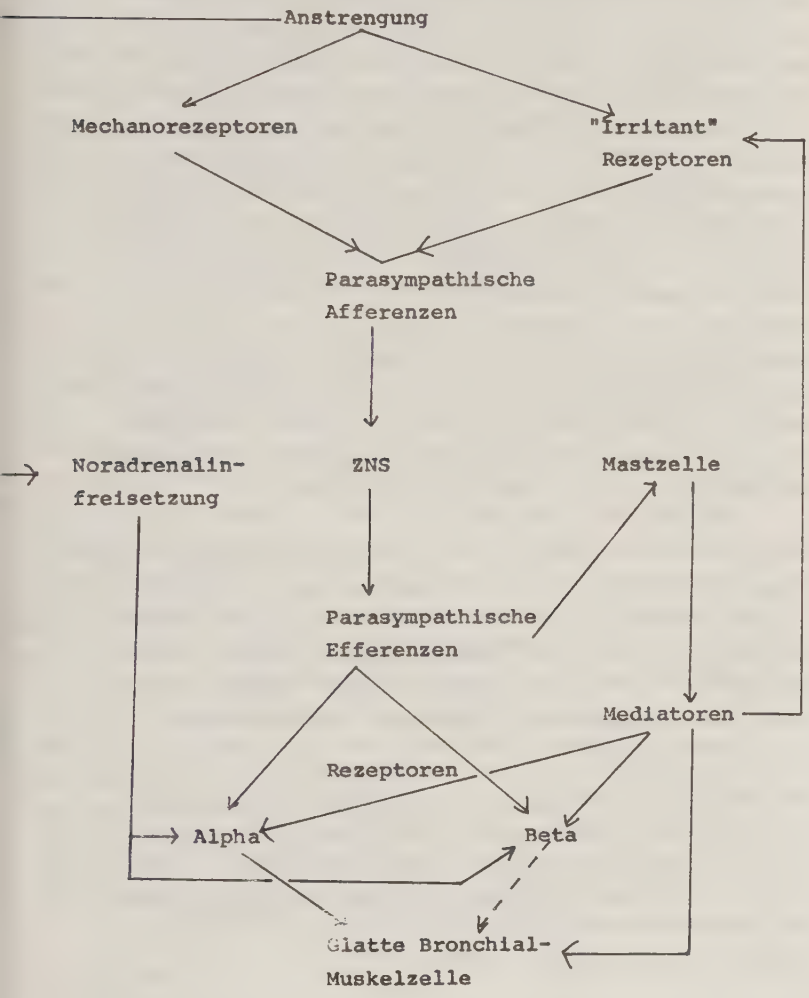
1. Mastzelldegranulation, Mediatorfreisetzung

2. Nervus Vagus, Reflexbronchokonstriktion

3. Noradrenalinfreisetzung

In der nachstehenden Abbildung ist eine Übersicht diese Mechanismen und die möglichen funktionellen Zusammenhänge gegeben, die nachfolgend gemeinsam mit den dazugehörigen Untersuchungen und Beobachtungen eingehend erläutert werden. Gleichzeitig werden die Überlegungen, die den Ausgangspunkt zu der vorliegenden Arbeit darstellen, in diesem Kontext dargelegt.

Übersicht über die funktionellen Zusammenhänge und auslösenden Mechanismen des Anstrengungsasthmas



1.3.1. Mastzellfunktion und Mediatorfreisetzung

Verschiedene Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß die Mastzelle und die Mediatorfreisetzung aus deren Granula bei der Klärung des Pathomechanismus des Belastungsasthmas zu berücksichtigen sind. Es ließ sich zeigen, daß eine cholinerge Stimulation zu einer deutlichen Steigerung der antigeninduzierten Freisetzung von Histamin und SRS-A (Slow reacting Substance of Anaphylaxis) führt. Andererseits läßt sich dieser Mechanismus durch Gaben von Atropin unterbinden. Dies läßt den Schluß zu, daß das Vorhandensein cholinerger Rezeptoren für die Mastzelle anzunehmen ist. Es wäre somit denkbar, daß ein erhöhter Vagotonus, der beim Anstrengungsasthma in vielen Fällen nachgewiesen wurde (nähere Ausführungen hierzu im nachfolgenden Abschnitt 1.3.2.) , auch über eine Liberation bronchokonstriktorisch wirksamer Mediatoren aus der Mastzelle wirksam werden könnte.

Weiterhin wurde festgestellt, daß bei mehrmaligen körperlichen Belastungen, die in Zeitabständen von 1 bis 2 Stunden erfolgten, die bronchiale Reaktion hierauf zunehmend geringer wurde bzw. die Asthmaanfälle in ihrer Intensität jeweils vermindert auftraten. Dies ließe sich als Folge einer zunehmenden Entleerung von Mediatorenspeichern deuten (27) .

Die Mastzellfunktion scheint auch insofern an der Auslösung eines Anstrengungsasthmas beteiligt zu sein, als durch Anwendung von Dinatriumchromoglykat (Intal ^{R}), welches eine mastzellstabilisierende Wirkung aufweist, in zumindest einigen Fällen ein Anfall von Belastungsasthma verhindert werden kann (25) .

Bei den betroffenen Asthmatikern besteht keine Korrelation zwischen dem Anstrengungsasthma oder der Schutzwirkung von Dinatriumchromoglycat einerseits und den jeweiligen IgE- Konzentrationen andererseits. Es handelt sich somit nicht um eine Reaktion, die allergisch bedingt ist. Eine protektive Wirkung von Intal ^{R} tritt jedoch nicht mehr auf, wenn es erst im Anfall appliziert wird. Die einmal erfolgte Freisetzung von Mediatoren ist also durch dieses Präparat nicht mehr zu beeinflussen. Eine weitere Schutzwirkung kommt dem Diäthylcarbamazin zu, das als Inhibitor der SRS-A-Freisetzung aus Rattenleukozyten wirkt (28, 37). Dies spricht ebenfalls für eine Mediatorbeteiligung beim Anstrengungsasthma.

Ausgehend von der Annahme, daß die Mastzelle cholinerge Rezeptoren besitzt, kann nun der Mechanismus, über den die Mastzelle in die Auslösung einer Bronchokonstriktion einbezogen wird, genauer rekonstruiert werden. Eine cholinerge Stimulation führt im Gegensatz zur adrenergen Stimulation nicht zu einer Erhöhung des c AMP-Spiegels, sondern zu einem Anstieg von c GMP (zyklisches 3' 5 - Guanosinmonophosphat). Der erste Schritt, der zur Aktivierung der Adenylcyclase und somit zur vermehrten Bildung von c GMP führt, ist offenbar in einem initialen Einstrom von Kalziumionen nach vorhergehender Membrandepolarisation zu sehen. Da zwischen c AMP und c GMP ein Antagonismus im Sinne einer Gegenregulation angenommen wird, tritt bei Erhöhung von c GMP die mastzellstabilisierende Wirkung des c AMP zurück. Dies führt dann zur Degranulation der Mastzelle mit einer entsprechenden Freisetzung von Mediatoren. Eine wesentliche Rolle spielen folgende Mediatoren:

1. Histamin
2. SRS - A
3. Prostaglandine PGE_1 , PGE_2 , $PGF_{2\ alpha}$
4. Kinine (Bradykinin)

Es wird angenommen, daß Histamin und Bradykinin aus den Granula direkt stammen, während SRS-A (7) und die Prostaglandine aus den Phospholipiden der Granulamembran in das Gewebe der Umgebung gelangen. Für alle diese Mediatoren ist ein bronchokonstriktorischer Effekt nachgewiesen, wobei sich die Wirkmechanismen allerdings sehr unterscheiden.
Histamin verfügt einerseits über eine direkte kontraktionsauslösende Wirkung auf die glatte Muskulatur,andererseits führt es zu einer Permeabilitätssteigerung und einer Anregung der exokrinen Sekretion.
Darüber hinaus ist Histamin in der Lage, die "Irritant"-Rezeptoren in der Bronchialschleimhaut zu beeinflussen und somit einen Circulus vitiosus zu unterhalten, da über die Rezeptorenreizung einerseits eine Reflexbronchokonstriktion ausgelöst werden kann, zum anderen über die cholinergen Impulse des Vagus eine Induktion der Mastzellfunktion mit erneuter Mediatorfreisetzung stattfinden kann (15).

Bradykinin-Inhalationen und Infusionen sind geeignet, das für das Asthma bronchiale typische Symptomenbild zu erzeugen, somit ist Bradykinin als ein potenter Mediator zu betrachten (8, 14, 22).

Die Prostaglandine spielen bei der Regulation des bronchomotorischen Tonus eine Rolle, wobei PGE_1 und PGE_2 einerseits und $PGF_{2\ alpha}$ andererseits als physiologische Antagonisten zu betrachten sind.
$PGF_{2\ alpha}$ führt im Gegensatz zu PGE zu einem Abfall von c AMP und leistet daher wiederum einen Beitrag zur Mediatorfreisetzung.

1.3.2. Nervus Vagus

Zahlreiche Untersuchungen sprechen dafür, daß der Nervus Vagus an der Auslösung eines Anstrengungsasthmas im Sinne einer Reflexbronchokonstriktion ursächlich beteiligt ist.
Die Atemwege werden mit Anteilen des Nervus Vagus über efferente parasympathische Nervenendigungen versorgt. Diese gelangen als präganglionäre Fasern in die Lungen und sind in der Region der Bronchialschleimhaut als dichtes Netz von Ganglien lokalisiert (23 , 39). Der bronchomotorische Tonus wird durch Impulse der vagalen Efferenzen derart eingestellt, daß ein möglichst ökonomisches Gleichgewicht zwischen alveolärer Ventilation und Totraumventilation erzielt wird. Dies gewährleistet ein Höchstmaß an effektiver Ventilation bei einem Minimum an Energieaufwand. Durch eine Vagotomie oder eine pharmakologische Blockade der cholinergen Rezeptoren wird eine Bronchodilatation erreicht, andererseits führt eine vagale Stimulation oder eine Inhalation von Acetylcholin zu einer Bronchokonstriktion. Der Wirkungsort der beschriebenen vagalen Efferenzen ist im Bereich der intermediären Bronchien lokalisiert, die den überwiegenden Anteil an der gesamten Atemwegswiderstandserhöhung ausmachen (24) .
Im Bereich der terminalen Bronchiolen und der Ducti alveolares ist eine derartige nervöse Regulation nicht festzustellen, hier kommt eine bronchokonstrigierende Wirkung zum überwiegenden Teil verschiedenen Mediatoren zu (26) . Die für die auf neuralem Wege induzierte Bronchokonstriktion verantwortlichen Rezeptoren liegen innerhalb des Bronchialepithels, wo sie mit ihren Nervenendigungen auf komplexe Weise verflochten sind. Man unterscheidet Husten- und sogenannte "Irritant"-Rezeptoren.

Die ersteren sind überwiegend im Bereich von Larynx und Carina lokalisiert, während die letzteren sich weiter peripher nachweisen lassen. Die Hustenrezeptoren werden vornehmlich durch mechanische Reize beeinflußt. Die "Irritant"- Rezeptoren reagieren dagegen auf chemische Irritationen, ebenso jedoch auch auf Histamin- Inhalation, akute Druckänderungen in der pulmonalarteriellen Zirkulation, die auf verschiedenste Weisen verursacht sein können, und auf Anaphylaxie.

Durch körperliche Belastungen, die zu Anfällen von Anstrengungsasthma führen, werden beide Gruppen von Rezeptoren erregt. Eine so ausgelöste Reflexbronchokonstriktion läßt sich zu jedem Zeitpunkt durch eine Vagotomie oder die hochdosierte Gabe von Atropin unterbinden.
Weiterhin konnte von D. B E R G E R und D. N O L T E (5) gezeigt werden, daß eine Resistanceerhöhung bei Asthmatikern nach Kältereiz im Versorgungsgebiet der sensiblen Trigeminusäste erfolgt. Daß es sich hierbei ebenfalls um eine Reflexbronchokonstriktion handeln muß, wurde durch das Auftreten des gleichen Effektes bei Laryngektomierten bewiesen. Die efferente Bahn dieses Reflexes läuft ebenfalls über den Nervus Vagus, was durch Unterbindung des Widerstandsanstieges mit Hilfe von Atropinsulfat gezeigt werden konnte (5) .

Es ist daher anzunehmen, daß analog zu den vorhergehend genannten Befunden bei Patienten mit obstruktiven Störungen der Ventilation eine Hyperreaktivität der im einzelnen dargestellten Rezeptoren vorliegt. Die Reizschwelle für das Ansprechen der Rezeptoren auf Stimuli verschiedener Arten, also auch auf Reize, die mit körperlicher Belastung einhergehen, ist also im Vergleich zu gesunden Normalpersonen erniedrigt.

Dies läßt sich aus der Beobachtung ableiten, daß eine auf dem Wege der Rezeptorenstimulation erzeugte Konstriktion der Bronchien durch Atropin unterdrücken läßt.

1.3.3. Noradrenalin

Man nimmt an, daß die Stimulation alphaadrenerger Rezeptoren über einen durch zyklisches 3'5- GMP mediierten Kalziumeinstrom in die Muskelzelle zu einer Kontraktion führt, was ebenso für die Stimulation muscarinartiger Rezeptoren über Acetylcholin gilt. Auf der anderen Seite kommt es über die Stimulation membranständiger Beta-Rezeptoren, die durch das Adenylcyclasesystem charakterisiert sind, zu einer Erhöhung des intrazellulären c AMP. Das erhöhte c AMP wiederum führt zu einer Akkumulation von Kalzium im endoplasmatischen Retikulum und damit zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen.

Bisherige Thesen über das Belastungsasthma, dem, wie eingangs bereits dargestellt wurde, im Kindesalter eine besondere Bedeutung zukommt, nehmen an, daß eine verminderte Ansprechbarkeit der adrenergen Beta-Rezeptoren oder eine Zunahme alphaadrenerger Aktivität ursächlich an der Auslösung einer Bronchokonstriktion beteiligt ist.

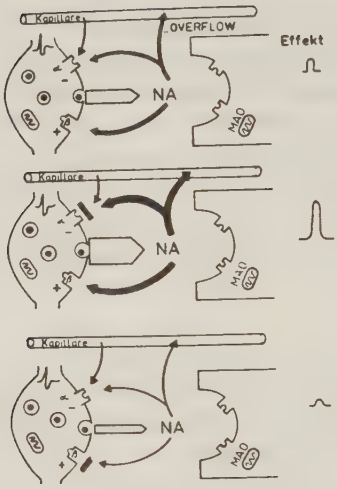
Für das Vorliegen eines Beta- Rezeptorendefektes bei Asthmatikern würde sprechen, daß diese einerseits auf Beta-Adrenergika mit einer gegenüber Gesunden verminderten Bildung von c AMP reagieren, wobei c AMP, das über enzymatische Wirkung der Adenylzyklase aus ATP gebildet wird, ein direkter Maßstab für die Ansprechbarkeit der Beta-Rezeptoren ist. Daß hierbei die primäre Störung auf der Rezeptorenseite zu liegen scheint, wird durch verschiedene Beobachtungen wahrscheinlich gemacht. So führt eine Gabe von Prostaglandin E_1 zu einem Anstieg von c AMP in normalem Ausmaß (11) . Nach Gabe von Kortikosteroiden erfolgt eine Akkumulation von c AMP, ebenfalls

führt die Gabe von Theophyllin zu einem Anstieg der c AMP-Spiegel.
Diese Überlegungen sind der Ausgangspunkt eingehender Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe, die auf eine weitere Aufklärung des Pathomechanismus des Anstrengungsasthmas hinzielen. Weiterhin wird von der Tatsache ausgegangen, daß Noradrenalin ein sehr wirkungsvoller Stimulator sowohl der alpha- als auch der betaadrenergen Aktivität ist, wobei jedoch die Wirkung durch ein überwiegendes Ansprechen der Alpha-Rezeptoren gekennzeichnet ist.

Da weiterhin sowohl im Erwachsenenalter (3) als auch im Kindesalter (32, 33) bei Patienten, die während oder nach einer definierten körperlichen Belastung eine Bronchokonstriktion entwickeln, vermehrt nur Noradrenalin freigesetzt wird, wird diesem Katecholamin eine auslösende Rolle für das Anstrengungsasthma zugeschrieben.

Phentolamin ist in der Lage, die laufbedingte Bronchokonstriktion protektiv zu beeinflussen (4, 32,33), so daß die Existenz bronchialständiger alphaadrenerger Rezeptoren angenommen wird.

Unter Berücksichtigung dieser Befunde wurde bisher vermutet, daß der therapeutische Effekt von Phentolamin auf einer Blockade postsynaptischer Alpha-Rezeptoren beruht. Der Freisetzungsmechanismus von Noradrenalin aus den Granula der sympathischen Varikositäten unterliegt jedoch seinerseits einem komplexen Rückkopplungsmechanismus, an dem auch alphaadrenerge Rezeptoren beteiligt sind. Auf der nachstehenden Abbildung, die einer Arbeit von HERTTING aus der Klinischen Wochenschrift 57/1979 entliehen ist, ist die Regulationsmög-



Schematische Darstellung der Regulationsmöglichkeit der Noradrenalinliberation über präsynaptische Alpha- und Beta- Rezeptoren
Aus: G. Hertting , Das sympathische Neuron: Regelwege für Synthese, Freisetzung und Wirkung des Transmitters Klinische Wochenschrift 57 / 1979 , S.593

Nähere Erläuterungen hierzu sind im Text der Seiten 19 und 21 zu finden.

lichkeit der Noradrenalinliberation über präsynaptische Alpha- und Beta-Rezeptoren dargestellt, welche sich an der Nervenendigung befinden. Diese Regulation stellt sich wie folgt dar: Über die Stimulation von Beta-Rezeptoren kommt es mittels eines Feed-Back-Mechanismus zu einer verstärkten und über eine solche der Alpha-Rezeptoren im Sinne eines negativen Feed-Back zu einer verminderten Liberation von Noradrenalin in den Synapsenspalt (oberer Teil der Abbildung). Die präsynaptische Alphablockade würde durch Aufhebung des Hemmechanismus zu einer verstärkten Ausschüttung von Noradrenalin führen, welches als erhöhter Overflow im Blut meßbar wäre (siehe entsprechende graphische Darstellung im mittleren Teil der Abbildung). Bei gleichzeitig geblockten postsynaptischen Alpha-Rezeptoren an der Bronchialmuskelzelle müßte dieser Overflow zu einem Überwiegen der Beta-Aktivität führen und somit über einen Anstieg des c AMP zu einer Relaxation. Eine vorwiegend postsynaptische Blockierung würde ohne Beeinflussung des Noradrenalins zu einer überwiegenden Beta-Aktivität und damit ebenfalls zu einer Relaxation führen.

Es wäre somit denkbar, daß der protektive Effekt des Phentolamins beim Anstrengungsasthma auf einem präsynaptischen Angriffspunkt beruht. Bei Zugrundelegung dieser Hypothese müßte angenommen werden, daß über eine Blockade präsynaptischer Alpha-Rezeptoren vermehrt Noradrenalin freigesetzt wird, daß dann über die Stimulation bronchialer Beta-Rezeptoren eine Relaxation auslöst. Wenn dies der Fall ist, muß angenommen werden, daß unter dem Einfluß von Phentolamin

1. eine weitere Steigerung der Noradrenalinfreisetzung erreicht wird und

2. Als Ausdruck einer gesteigerten Beta-Rezeptorenstimulation durch das Noradrenalin vermehrt zyklisches AMP gebildet wird.

Untersuchungen an Kindern, die unter einer Laufbelastung eine Bronchokonstriktion entwickelten, sollten daher klären, welchen Einfluß Phentolamin auf den unter Ruhe - und Streßbedingungen bestimmten Gehalt an zyklischen Nukleotiden (c AMP c GMP) und Noradrenalin im Serum sowie auf den bronchialen Strömungswiderstand hat.

2. Methoden

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 8 Patienten, 5 Jungen und 3 Mädchen, durchgeführt. Das durchschnittliche Alter betrug 11,2 Jahre.

Alle Patienten wurden zunächst unter Kontrollbedingungen einem siebenminütigen Lauf zu ebener Erde bei submaximaler Belastung unterzogen. Vor dem Lauf, sofort danach und dann in zweiminütigen Abständen nach dem Lauf wurde der bronchiale Strömungswiderstand bestimmt.
Diese Bestimmung wurde mittels Ganzkörperplethysmographie in einem volumenkonstanten Pressure Plethysmograph SIREGNOST FD 91/40 der Firma SIEMENS durchgeführt.

Ferner wurde vor dem Lauf sowie unmittelbar nach der ersten Registrierung der Resistance jeweils 8 ml Blut zur synchronen Bestimmung von Noradrenalin, zyklischem AMP und zyklischem GMP entnommen. Mit den Proben wurde wie folgt verfahren:

c AMP 3 ml Blut der entnommenen Probe wurden zusammen mit 30 Mikroliter EDTA in ein im Eisbad befindliches Reagenzglas gegeben, darauf wurde die Probe einmal kurz geschüttelt, das Plasma abzentrifugiert und eingefroren.

c GMP 3 ml Blut wurde in ein Reagenzglas im Eisbad zusammen mit 30 Mikroliter EDTA eingebracht, ebenfalls kurz geschüttelt, abzentrifugiert und das Plasma eingefroren.

Noradrenalin 2 ml Blut wurden zusammen mit einem Tropfen Liquemin in einem Reagenzglas ins Eisbad gegeben und wie vorstehend beschrieben weiter behandelt.

Das c AMP wurde mit einem Proteinbindungs-Kit und das c GMP mit einem Radioimmunoassay-Kit der Firma AMERSHAM und BUCHLER bestimmt.

Das Noradrenalin wurde radioenzymatisch nach der Methode von DA PRADA und ZÜRCHER (30) bestimmt.

Einen Tag danach wurde bei den Kindern über einen Prallhelmvernebler 2 ml Regitin^{R}, in 2 ml physiologischer Kochsalzlösung, entsprechend 1o mg Phentolamin, inhalativ appliziert.
Die Phentolamingabe erfolgte innerhalb eines Zeitraumes von 15 bis 20 Minuten, wobei fortlaufend der Blutdruck nach RIVA-ROCCI bestimmt wurde.
10 Minuten später wurden die Kinder wiederum einer submaximalen Laufbelastung unterzogen.
In gleicher Weise wie unter den Kontrollbedingungen wurden der bronchiale Strömungswiderstand, das Noradrenalin und die zyklischen Nukleotide c AMP und c GMP vor und nach dem Lauf bestimmt.

Signifikante Unterschiede der so erhaltenen Werte wurden mit dem gepaarten t-Test ermittelt.

3. Ergebnisse

Die acht untersuchten Kinder zeigten alle nach der Laufbelastung von sieben Minuten einen Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes, der größer als 4 cm H_2O/l/sec war und somit als Hinweis für eine laufbedingte Bronchokonstriktion zu werten war.
Im Mittel folgte ein Anstieg der Resistance von 8,1 ± 0,63 cm H_2O/l/sec unter Ruhebedingungen auf maximal 19,7 ± 2,1 cm H_2O/l/sec 4 Minuten nach Laufbelastung ($p < 0,001$).

Phentolamin, in einer Dosierung von 10 mg, konnte den unter Kontrollbedingungen beobachteten Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes signifikant reduzieren ($p < 0,01$; Abb. 2), wobei drei Kinder einen vollständigen, fünf Kinder einen partiellen Schutz gegenüber der laufbedingten Bronchokonstriktion aufwiesen.
Verglichen mit einem Kollektiv von 10 Kindern ohne Anstrengungsasthma, das nach einem siebenminütigem Lauf einen Noradrenalinanstieg von 274 ± 36 pg/ml auf 427 ± 58 pg/ml aufwies (Abb), war der Noradrenalinanstieg bei dem vorliegenden Untersuchungskollektiv mit Anstrengungsasthma (200 ± 46 pg/ml im Ruhezustand; 831 ± 112 pg/ml nach siebenminütigem Lauf) deutlich erhöht.

Nach inhalativer Applikation von Phentolamin ließ sich der laufbedingte Noradrenalinanstieg jedoch nicht beeinflussen, er zeigte gegenüber dem unter Kontrollbedingungen bestimmten Wert nach Laufbelastung einen nahezu identischen Wert (Abb. 3).

Der Plasma c AMP-Gehalt stieg nach der körperlichen Belastung signifikant ($p < 0,01$) von 15,4 ± 2,1 auf 20,5 ± 1,7 ng/ml an. Gegenüber einem Vergleichskollektiv ohne Anstrengungsasthma, das einen Anstieg von 17,0 ± 1,3 auf

21 ± 1,5ng/ml nach körperlicher Belastung aufwies (Abb. 4), liegt dieser Anstieg nahezu im gleichen Größenbereich.

Auch das zyklische GMP stieg als Folge der körperlichen Belastung von 5,99 ± 1,6 auf 12,8 ± 2,5 ng/ml signifikant ($p < 0,05$) an. Während jedoch die Zunahme des Plasma - c AMP-Gehaltes nach einer Wiederholung des Laufes unter Phentolamin keine Veränderung zeigte, konnte durch Phentolamin eine Aufhebung des laufbedingten c GMP-Anstiegs im Plasma erreicht werden (Abb. 4). Unter Zugrundelegung der gleichzeitigen Aufhebung der laufbedingten Bronchokonstriktion scheint somit dem Verhältnis von c AMP und c GMP eine direkte Beziehung zur Bronchokonstriktion zuzukommen: Phentolamin führte nämlich nicht nur zu einer Blockade des anstrengungsbedingten Resistance-Anstiegs, sondern vergrößerte auch signifikant ($p < 0,05$) das Verhältnis c AMP/c GMP (Abb. 5).

4. Diskussion

Bei Kindern mit Belastungsasthma findet sich im Gegensatz zu einem Kontrollkollektiv ein erheblich stärkerer Noradrenalinanstieg nach körperlicher Belastung. Da Noradrenalin mittels seiner überwiegend alpha-sympathomimetischen Wirksamkeit eine Bronchokonstriktion auszulösen vermag, scheint die Folgerung berechtigt zu sein, daß dem Noradrenalin eine wesentliche Rolle in der Pathogenese des Anstrengungsasthmas zukommt.

Ausgehend von dieser Hypothese ließe sich die protektive Wirkung von Phentolamin über eine Blockade adrenerger Alpharezeptoren im Bereich der Bronchien erklären.

Diese Blockade könnte auf 2 verschiedenen Ebenen wirksam werden.

Bei einer Blockade postsynaptischer Alpha-Rezeptoren im Bronchialbereich wären die Patienten gegenüber dem bei ihnen beobachteten excessiven Noradrenalinanstieg von 200 $\pm$ 46 pg in Ruhe auf 831 $\pm$ 112 pg nach siebenminütiger Laufbelastung geschützt, wobei die eigentliche Freisetzung von Noradrenalin jedoch unbeeinflußt bliebe.

Es käme andererseits theoretisch auch ein anderer Wirkmechanismus des Phentolamins in Frage, bei dem die Blockade auf der Ebene der präsynaptischen Alpharezeptoren anzunehmen wäre. Unter der Annahme, daß eine Blockade präsynaptischer Alpharezeptoren eine vermehrte Freisetzung von Noradrenalin zur Folge hätte, könnte eine Brochodilatation nämlich auch über die Stimulation postsynaptischer

Betarezeptoren induziert werden (Abb. E 1). Als Parameter einer Betarezeptorenwirkung, die zu einer Bronchodilatation führen würde, müßte das zyklische AMP deutlich gegenüber den Werten bei fehlender Phentolaminvorbehandlung erhöht sein.

Durch die hier vorliegenden Befunde konnte jedoch gezeigt werden, daß bei Kindern mit einem hochsignifikanten Resistance-Anstieg nach einer siebenminütigen Laufbelastung Phentolamin zwar zu einer signifikanten Reduktion des laufbedingten Resistance-Anstieges führte, den excessiven Noradrenalinanstieg andererseits aber unbeeinflußt ließ. Es kann somit angenommen werden, daß ein Eingreifen von Phentolamin in die Freisetzungsmechanismen für Noradrenalin nicht erfolgt. Dafür spricht weiterhin, daß gegenüber dem unter Kontrollbedingungen festgestellten Anstieg des zyklischen AMP keine wesentliche Änderung unter der Phentolamineinwirkung eintrat. Bei einer weiteren außerordentlichen Steigerung der Noradrenalinfreisetzung durch Noradrenalin müßte aber im Falle einer therapeutischen Bedeutung dieses Mechanismus als Folge einer gesteigerten Betarezeptorenstimulation auch ein Anstieg des Gehaltes an zyklischem AMP im Plasma zu erwarten sein. Obwohl der Gehalt zyklischer Nukleotide im Plasma die intrazellulären Änderungen sehr gut wiederspiegelt (6), sind jedoch die Mechanismen, die für eine Änderung des Plasma cAMP-Gehaltes verantwortlich sein können, noch weitgehend unbekannt, was zu einer Erschwerung der Interpretation führt. Bei den untersuchten Kindern mit einem Anstrengungsasthma war gleichzeitig mit dem Anstieg des zyklischen AMP auch eine signifikante Erhöhung eines zweiten zyklischen

Nukleotids, des c GMP,zu verzeichnen. Die Tatsache, daß sich die beiden untersuchten zyklischen Nukleotide unter einem externen Stimulus, der hier durch die körperliche Belastung mittels eines siebenminütigen Laufes realisiert wurde, gleichsinnig verhalten, spricht gegen die von GOLDBERG et al. (16) geäußerte YIN-YANG-Hypothese, nach der sich als Ausdruck einer gegenregulatorischen Kontrolle c AMP und c GMP gegensinnig verhalten. Die Tatsache jedoch, daß Phentolamin nicht nur den laufbedingten Resistanceanstieg, sondern auch den Anstieg des zyklischen GMP vollständig blockieren konnte, spricht dafür, daß dem c GMP eine Überträgerfunktion für die alphaadrenergen Rezeptoren zugesprochen werden muß. Dise Hypothese wird unterstützt durch Versuche von SCHULTZ et al. (34) an isolierten Tierpräparaten, an denen der über eine alphaadrenerge Stimulation vermittelte c GMP Anstieg nach vorheriger Gabe von Phentolamin unterblieb.

Bei Zugrundelegung der Beobachtung, daß Substanzen, die den c AMP-Gehalt erhöhen, bronchodilatatorisch, solche, die den c GMP-Gehalt erhöhen hingegen bronchokonstriktorisch wirken, scheint dem Quotienten c AMP/c GMP als Indikator für einen anti-asthmatischen Wirkerfolg eine besondere Bedeutung zuzukommen. Wie durch die vorliegenden Untersuchungen gezeigt wird, hebt Phentolamin nicht nur die laufbedingte Bronchokonstriktion auf, sondern erhöht durch Blockade des c GMP-Anstiegs auch den Quotienten c AMP/ c GMP.

5. Zusammenfassung

8 Kinder mit einem mittleren Alter von 11,2 Jahren zeigten nach einer 7- minütigen Laufbelastung einen signifikanten Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes. Während des Laufes waren die Kinder einer submaximalen Belastung ausgesetzt. Unter dem Einfluß dieser Belastung kam es zu einem gleichzeitigen signifikanten Anstieg des Noradrenalins sowie des zyklischen AMP und des zyklischen GMP im Plasma. Die inhalative Applikation von 10 mg Phentolamin führte zu einer ausgeprägten Reduktion der laufbedingten Bronchokonstriktion und einer gleichzeitigen Aufhebung des c GMP- Anstieges im Plasma. Der Noradrenalin- und c AMP- Anstieg im Plasma dagegen blieb unbeeinflußt.

Aus diesen Befunden wird geschlossen, daß die bei Kindern mit Anstrengungsasthma zu beobachtende Noradrenalinfreisetzung über die Stimulation von Alpha-Rezeptoren zu einem c GMP- Anstieg führt.

Der Angriffspunkt von Phentolamin dürfte aufgrund der vorliegenden Befunde ausschließlich in einer Blockade postsynaptischer Alpha-Rezeptoren liegen.

Schlüsselwörter: Anstrengungsasthma, Noradrenalin, c AMP, c GMP, Phentolamin

6. Patientenschlüssel

NAME	GESCHLECHT
Bi., I.	weiblich
Ja., M.	männlich
Br., C.	männlich
Te., A.	männlich
Tr.,	weiblich
Öz., M.	männlich
Wi., K.	weiblich
Th., A.	männlich

7. Tabellen

Resistance- Werte für den Naturlauf (in cm H_2O / l / sec)

Name	Ruhewert	nach 2 Min.	nach 4 Min.
Bi	5,3	12,2	14,9
Br	7,5	12,1	16,1
Ja	6,1	16,6	xx
Öz	9,3	21,6	22,8
Te	8,7	14,8	23,6
Th	7,5	12,0	14,5
Tr	9,7	20,0	26,2
Wi	10,4	25,0	xx
n=	8	8	6
$\bar{x}$	8,1	16,8	19,7
s_x	1,78	4,9	5,1
$s_{\bar{x}}$	0,63	1,73	2,08

Resistance-Werte für den Lauf unter Phentolamin und Ruhewerte unter Phentolamin

Name	R Ruhe	sofort n. Lauf	nach 2 Min.	nach 4 Min.	Ruhewert n. Phentolamin
Bi	5,6	8,0	9,0		4,2
Br	7,4	5,4	7,8	13,0	5,1
Ja	5,6	14,7	xx		3,9
Öz	7,4	6,6	13,8	12,9	xx
Te	11,0	11,4	18,6		9,7
Th	7,3	7,4	10,1		6,6
Tr	9,8	11,7	14,4		7,6
Wi	6,7	13,1	xx		xx
n=	8	8	6	2	6
$\bar{x}$ =	7,6	9,7	12,3	13	6,2
s_x =	1,9	3,37	4,1		2,2
$s_{\bar{x}}$ =	0,67	1,19	1,45		

Werte des c AMP und c GMP im Plasma vor und nach Lauf und unter Phentolamingabe

	c AMP			c GMP		
	vor d. Lauf	n.d. Lauf	n.Phentol-aminlauf	vor d. Lauf	n.d. Lauf	n. Phentol-aminlauf
	15,6	2o,0	18,4	5,5	24,7	13,7
	29,6	32,0	18,7	2,1	4,2	3,4
	15,5	21,5	13,5	9,3	15,5	0,7
	16,7	17,7	18,7	4,2	15,8	10,3
	11,97	16,7	41,6	15,1	13,8	4,7
	10,1	18,7	8,3	2,4	5,2	1,8
	11,5	17,7	12,5	7,6	17,2	5,9
	12,5	19,8	23,9	1,7	5,1	1,8
n=	8	8	8	8	8	8
$\bar{x}$=	15,4	20,5	19,5	5,99	12,8	5,2
s_x=	6,1	4,8				
$s_{\bar{x}}$=	2,1	1,7	3,5	1,6	2,5	1,61

Noradrenalinkonzentrationen im Plasma im Ruhezustand sowie nach Laufbelastung und unter Phentolamingabe

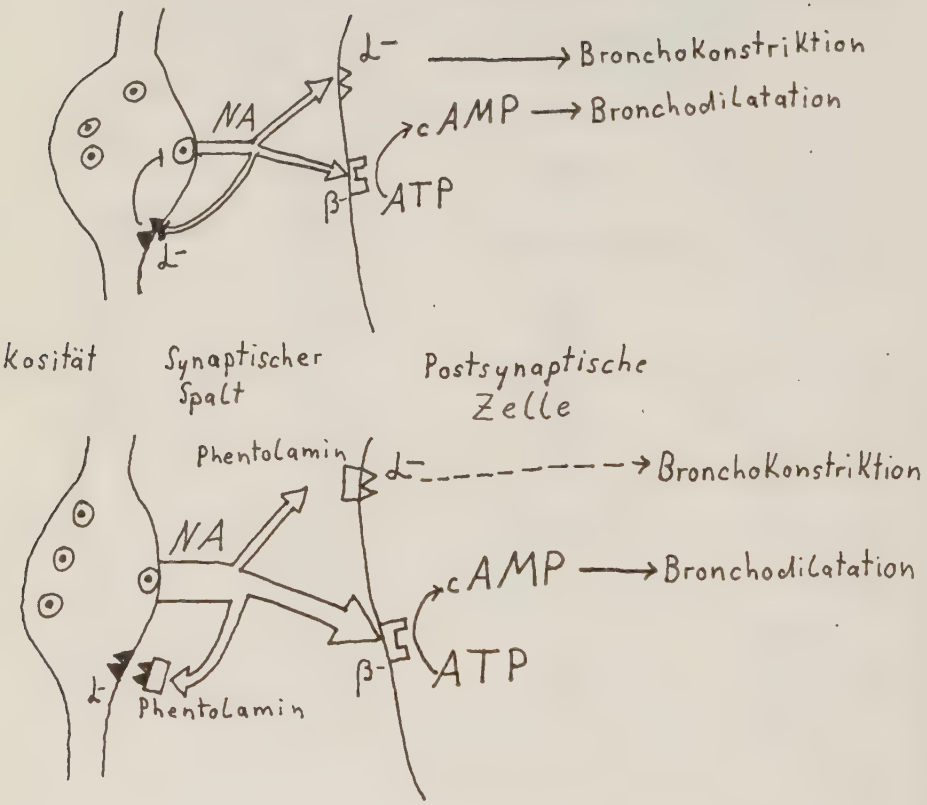
Angaben in pg / 100 ml

Name	Ruhewert	nach Lauf	nach Lauf unter Phentolamin
Bi	125	1250	1620
Br	85	340	380
Ja	220	450	510
Öz	140	940	1120
Te	55	1020	840
Th	240	840	840
Tr	420	870	740
Wi	315	945	1240
n =	8	8	8
$\bar{x}$ =	200	831	911
s_x =	123	298	402
$s_{\bar{x}}$ =	46	112	152

Verhältnis c AMP / c GMP nach Lauf

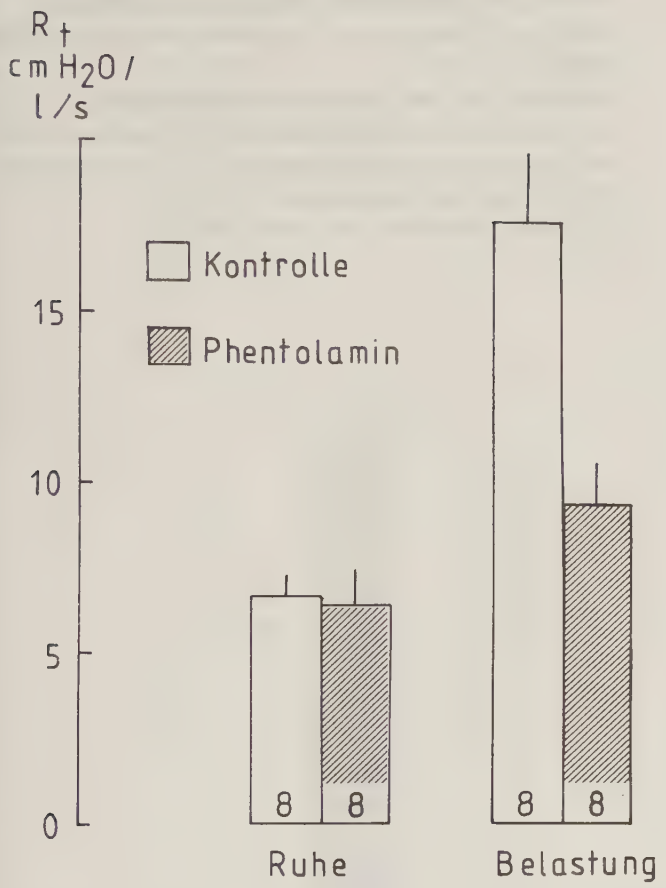
	unter Kontrollbedingungen	unter Phentolamin
	0,83	1,54
	7,6	5,3
	1,39	19,3
	1,12	1,8
	4,39	8,9
	3,6	4,6
	1,03	2,1
	3,88	13,3
n =	8	8
$\bar{x}$ =	3,36	7,11
s_x =	2,69	6,4
$s_{\bar{x}}$ =	0,95	2,2

Abbildung E I



Schematische Darstellung des prä- und postsynaptischen Angriffspunkts von Phentolamin und sein Einfluß auf die Noradrenalinfreisetzung
(NA = Noradrenalin)

Abbildung 2



Einfluß einer inhalativen Applikation von 10 mg Phentolamin auf den laufbedingten Resistanceanstieg bei 8 Kindern mit Anstrengungsasthma.
$p < 0{,}02$ gegenüber dem korrespondierenden Wert unter Kontrollbedingungen.

Abbildung 3: Einfluß von Phentolamin auf den laufbedingten Noradrenalinanstieg bei 8 Kindern mit Anstrengungsasthma.
Angegeben ist der Plasmanoradrenalingehalt in pg/ml vor einem 7-minütigen Lauf, sowie nach dem Lauf unter Kontrollbedingungen (☐) und unter dem Einfluß von Phentolamin (▨)
$p < 0{,}001$ gegenüber der Kontrolle.

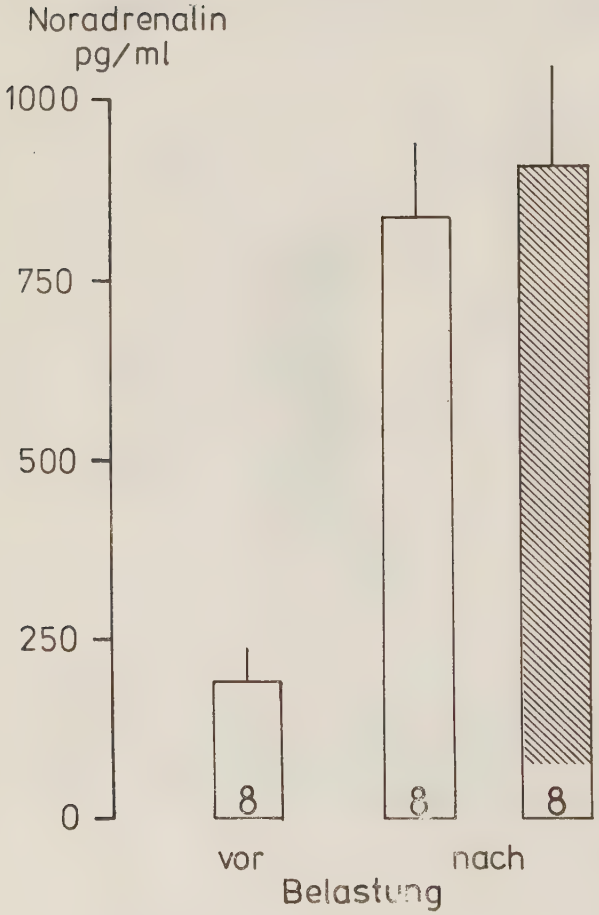
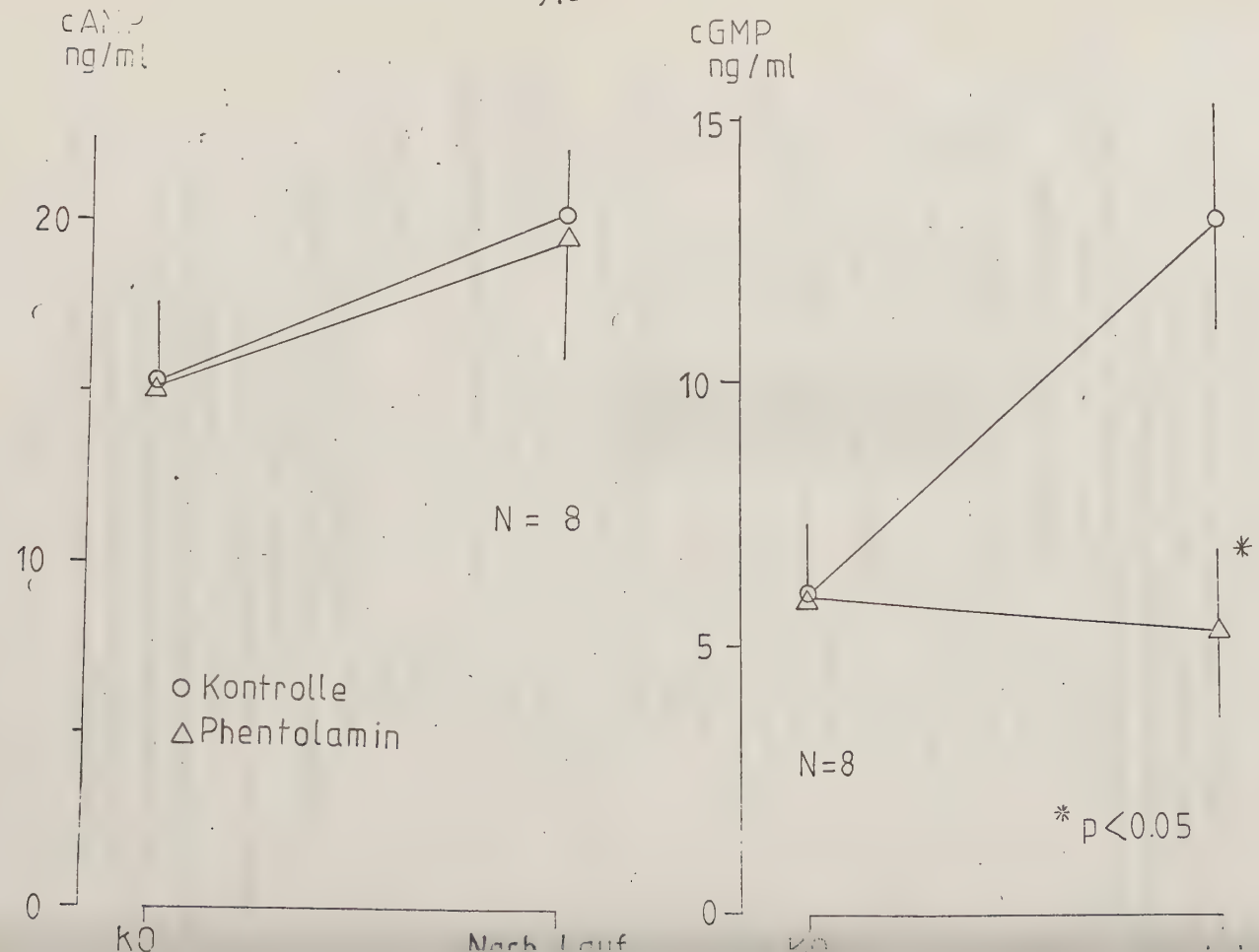


Abbildung 4


cAMP
ng/ml
20
10
0
N = 8
○ Kontrolle
△ Phentolamin
KO
Nach Lauf
cGMP
ng/ml
15
10
5
0
*
N=8
* p<0.05

Zu Abbildung 4: Verhalten des zyklischen AMP (links) und des zyklischen GMP (rechts) unter dem Einfluß einer submaximalen Laufbelastung von 7 Minuten vor (O) und nach (△) inhalativer Gabe von 10 mg Phentolamin.
Der Anstieg von c AMP ($p < 0,01$) und c GMP ($p < 0,05$) war statistisch signifikant.
$p < 0,05$ signifikante Reduktion des c GMP-Anstieges durch Phentolamin.

Abbildung 5

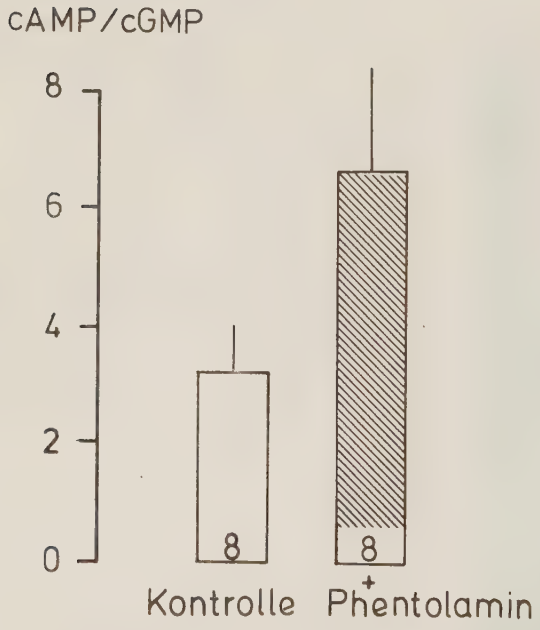


Abbildung 5: Einfluß von Phentolamin auf den Quotienten c AMP/c GMP im Serum bei 8 Kindern mit einem Anstrengungsasthma. Angegeben sind die Werte nach Lauf.
Der Unterschied ist statistisch signifikant.
$p < 0,05$

9. Literatur

1. Anderson S.D., N.M. Connolly, S. Godfrey: Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running.
Thorax 26, 396 (1971)

2. Bakran, I., Islam, M.S., Ulmer, W.T.: Atemnotanfälle, hervorgerufen durch körperliche Belastung.
Pneumologie 146, 1 (1971)

3. Beil, M., H.M. Brecht, B. Rasche: Plasma catecholamines in exercise induced bronchoconstriction.
Klin. Wschr. 55, 577 (1977)

4. Beil, M., M.A. de Kock: Role of alpha-adrenergic receptors in exercise-induced bronchoconstriction.
Respiration, 35, 78 (1978)

5. Berger, D., D. Nolte: Reflexverbindungen zwischen oberen und unteren Luftwegen- Untersuchungen an Asthmapatienten.
Atemw.- und Lungenkrankh., 4, 226 (1979)

6. Broadus, A.E.: Clinical cyclic nucleotide research. Advances in cyclic nucleotide research. (D. Greengard, G.A. Robison, eds.) Vol. 8, 509, Raven Press, 1977

7. Brocklehurst, W.E.: The role of slow reacting substance in asthma.
Adv. Drug Res. 5, 109 (1970)

8. Collier H.O.J., J.A. Holgate, M. Schachter, P.G. Shorley: The bronchoconstrictor action of bradykinin in the guinea- pig.
Brit. J. Pharmacol. 15, 290 (1960)

9. Crompton, G.K.: An unusual example of exercise-induced asthma.
Thorax 23, 165 (1968)

10. Cropp G.J.A.: Exercise-induced asthma.
Pediat. Clin. North Amer. 22, 63 (1975)

11. Cuthbert, M.F.: The effect of prostaglandine E by aerosol to healthy and asthmatic volunteers.
Brit. med. J. 4, 723 (1969)

12. Ferguson, A., Addington, W.W., Gaensler, E.A.: Dyspnea and bronchopasm from inappropriate postexercise hyperventilation.
Ann. Intern. Med. 71, 1063 (1969)

13. Fitch, K.D., A.R. Morton:
Specifity of exercise in exercise-induced asthma.
Brit. Med. J. 4, 577 (1971)

14. Freitas, F.M. de, Faraco, E.Z.D.F. de Azevedo:
General circulatory alterations induced by intravenous infusions of synthetic bradykinin in man.
Circulation 29, 66 (1964)

15. Gold, W.M., G.F. Kessler, D.Y.C. Yu:
Role of vagus nerves in Experimental asthma in allergic dogs.
J. appl. Physiology 33, 719 (1972)

16. Goldberg, N.D., M.K. Haddox, S.E. Nicol, D.B. Glass, C.H. Sanford, F.A. Kuehl Jr., R. Estensen: Biological regulation through opposing influences of cyclic GMP and cyclic AMP: The Yin Yang hypothesis.
Advances in cyclic nucleotide research (G.I. Drummond, P. Greengard, G.A. Robison eds.) Vol. 5, 307, Raven Press, (1975)

17. Granerus, G., Simonsson, B.G., Skoogh, B.-E.: Exercise-induced bronchoconstriction and histamine release.
Scand. J. resp. Dis. 52, 131 (1971)

18. Hertting, G.: Das sympathische Neuron: Regelwege für Synthese, Freisetzung und Wirking der Transmitter.
Klin. Wschr. 57, 593 (1979)

19. Jones, R.S.: The Physiology and Management of childhood asthma.
Postgr. Med. J. 47, 181 (1971)

20. Katz, R.M.: Exercise-induced bronchopasm in childhood Ann. Allergy 28, 361 (1970)

21. König P., S. Godfrey: Prevalence of exercise-induced bronchial lability in families of children with asthma.
Arch. Dis. child. 48, 513 (1973)

22. Konsett H., E. Stürmer: Biological activity of synthetic polypeptides with bradykinin like

properties.
Brit. J. Pharmacol. 15, 544 (1960)

23. Lorsell, O.: Nerve terminations in the lung of the rabbit.
J. comp. Neurol. 33, 105 (1921)

24. Macklem, P.T., J. Mead: Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter.
J. appl. Physiology 22, 395 (1967)

25. Morton, A. R., Turner, K.J., and Fitch, K.D.: Protection from exercise-induced asthma by pre-exercise cromolyn sodium and its relationship to serum IgE levels.
Ann. Allergy 31, 265 (1973)

26. Nadel, J.A., H.J.H. Colebatch, C.R. Olsen: Location and mechanism of airway constriction after barium sulfate microembolism.

27. Mc Neill, R.S., Nairn, J.R., Millar, J.S., and ingram, C.G.: Exercise induced asthma.
Q. J. Med. 35: 55, (1966)

28. Orange, R.P., Valentine, M.D., and Austen, K.F.: Inhibition of the release of slow reacting substance of anaphylaxis in the rat with diethylcarbamazine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 127, 127 (1968)

29. Patel, K.R., J.W. Kerr: Alpha-receptor blocking drugs in bronchial asthma.
The Lancet 8, 348 (1975)

30. Da Prada, G. Zürcher: Simultaneous radioenzymatic determination of plasma and tissue adrenaline,noradrenaline and dopamine within the fentomole range. Life Sciences Vol. 19, 1161 (1976)

31. Rebuck, A.S., Read, J. : Exercise-induced asthma. Lancet II , 429 (1968)

32. Reinhardt, D., M. Nagel, E.A. Stemmann, F. Wegner: Catecholamines and cyclic AMP in allergic and exercise-induced asthma of childhood. Eur. J. Pediatr., in press

33. Reinhardt, D., M. Nagel, E.A. Stemmann, R. Schachoff, F. Wegner: Verhalten des Noradrenalins beim Anstrengungsasthma im Kindesalter. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 5, 290 (1979)

34. Schultz, G., J.G. Hardman: Regulation of cyclic GMP levels in the ductus deferens of the rat. Advances in cyclic nucleotide research (J. Drummond, P. Greengard, G.A. Robison, eds.) Raven Press Vol. 5, 339 (1975)

35. Silverman , M., S.D. Anderson: Standardization of exercise tests in asthmatic children. Arch. Dis. Child. 47, 882 (1972)

36. Simonsson, B.G., Skoogh, B.-E., Ekström-Jodal, B.: Exercise-induced airways constriction. Thorax 27, 169 (1972)

37. Sly, R.M., and Matzen, K.: Effect of diethylcarbamazine pamoate upon exercise-induced obstruction in asthmatic children. Ann. Allergy 33, 138 (1974)

38. Sterling, G.M.: The mechanism of bronchoconstriction due to hypocapnia in man.
Clin. Sci. 34, 277 (1968)

39. Widdicombe J.G.:
Reflex control of airways smooth muscle.
Postgr. Med. J. 51 (suppl. 7) (1975)

Herrn Prof. Dr. G.-A. von Harnack danke ich für die freundliche Überlassung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. E. A. Stemmann und Prof. Dr. D. Reinhardt spreche ich meinen Dank aus für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung während der Untersuchungen.

L E B E N S L A U F

Am 1o. November 1955 wurde ich, Hilmar Schachschneider, als Sohn des Rechtsanwaltes Helmuth Schachschneider und dessen Ehefrau Alice Schachschneider, geb.Schumann, in Osnabrück geboren.
Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Grundschule an der Konkordiastraße in Düsseldorf und 1965 zum Städtischen Lessing- Gymnasium zu Düsseldorf. Dort legte ich im Juni 1974 die Reifeprüfung erfolgreich ab.
Im Oktober 1974 nahm ich das Studium der Medizin an der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf auf. 1976 bestand ich dort das Physikum, 1977 den 1. Teil der ärztlichen Prüfung, 198o den 2. Teil und im April 1981 das Staatsexamen.
Am 21. Mai 1981 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt, ebenfalls im Mai 1981 legte ich die Dissertationsschrift der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf vor.